

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Juni 2005 (16.06.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/054845 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **G01N 33/487**,
B01L 3/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/013782

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Dezember 2004 (03.12.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 56 752.6 4. Dezember 2003 (04.12.2003) DE

(71) Anmelder (nur für DE): **ROCHE DIAGNOSTICS
GMBH** [DE/DE]; Sandhofer Strasse 116, 68305
Mannheim (DE).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
DE, US): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **PACHL, Rudolf**
[DE/DE]; Erlenweg 13, 67158 Ellerstadt (DE).
HOFERER, Jürgen [DE/DE]; Käfertaler Strasse 57,
68167 Mannheim (DE). **BABIC, Branislav** [YU/DE];
An den Kasernen 6, 68167 Mannheim (DE). **FRANK,
Martin** [DE/DE]; Rebgartenweg 6, 67246 Dirmstein
(DE). **SCHMID, Wilfried** [DE/DE]; Nietschestrasse 32,
68165 Mannheim (DE).

(74) Anwälte: **WEICKMANN, Franz, Albert** usw.; Weick-
mann & Weickmann, Postfach 860 820, 81635 München
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

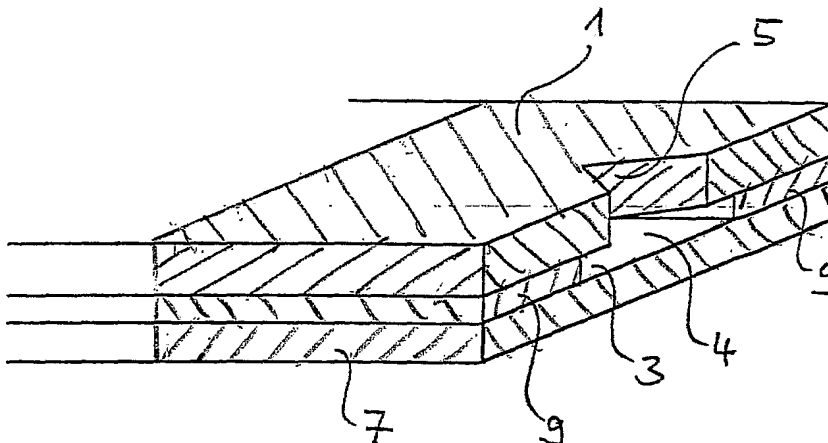
Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: COATED TEST ELEMENTS

(54) Bezeichnung: BESCHICHTETE TESTELEMENTE



(57) Abstract: The invention relates to coated test elements, in particular test elements comprising a capillary gap. Said test elements comprise, at least in the area surrounding the capillary gap, a hydrophobically structured coating.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft beschichtete Testelemente, insbesondere Testelemente mit einem Kapillarspalt, die zumindest in dem den Kapillarspalt umgebenden Bereich eine hydrophobe strukturierte Beschichtung aufweisen.

WO 2005/054845 A1



KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschichtete Testelemente

Beschreibung

Die Erfindung betrifft beschichtete Testelemente, insbesondere Testelemente mit einem Kapillarspalt, die zumindest in dem den Kapillarspalt umgebenden Bereich eine hydrophobe strukturierte Beschichtung aufweisen.

Testelemente für diagnostische Vorrichtungen, z.B. Blutzuckermesssysteme, werden vielfach von den Patienten selbst angewendet. Die Anwendung umfasst im Allgemeinen das Aufbringen einer Probe von Körperflüssigkeit, z.B. Blut, auf das Testelement, das Einführen des Testelements in eine Messvorrichtung und die Bestimmung eines Analyten aus der Körperflüssigkeit in der Messvorrichtung. Dabei war bisher der Verbleib von überschüssigem Probenmaterial, z.B. Blut, alleine dem Anwender überlassen. Bei Entsorgung des Testelements konnte dieses Probenmaterial je nach Entsorgungsort eine ernste Verschmutzungsgefahr und ein Hygieneproblem darstellen. Besonders relevant war dieses Problem bei Teststreifen mit Kapillarspalt, bei denen es oftmals zum Anhaften von Blut an der Außenseite der Kapillare kam.

Der aktuelle Trend bei Blutzuckermesssystemen läuft auf eine zunehmende Integration der Handhabungsschritte und Systemeinzelteile hinaus. Dabei werden die Testelemente oftmals in bzw. durch die Messvorrichtung gezogen. Auf dem Weg des Testelements durch die Vorrichtung stellt jedes außen am Testelement anhaftendes Probenmaterial ein Verschmutzungsrisiko des Messgeräts dar. Insbesondere besteht dieses Verschmutzungsrisiko des Messgeräts bei der Remagazinierung der Teststreifen. Hierbei werden Teststreifen, nachdem eine Probenaufgabe an einem Teststreifen erfolgt ist, innerhalb des Messgerätes transportiert. Ein Verschmutzungsrisiko besteht folglich zum einen während des Testelementtransports, nachdem eine Probe aufgegeben wurde, und zum

- 2 -

anderen durch die Lagerung bereits verwendeter Testelemente innerhalb des Magazins. Hierbei besteht das Risiko, dass getrocknetes Blut vom Testelement abfällt, sodass eine Verschmutzung des Magazingehäuses bzw. eine Kontamination noch zur Verwendung vorgesehener Testelemente bedingt wird.

Ein weiteres Problem ist, dass an der Außenseite von Testelementen angetrocknetes Probenmaterial abkrümeln und Geräteteile, Optik und die Umwelt kontaminieren kann.

WO 97/46887 beschreibt eine Remagazinierung von Küvetten bzw. Testelementen. Überflüssige Probenreste, z.B. Blutreste, werden dabei durch ein vorstehendes Ende des Testelements aufgefangen, sodass Kontaminationen des Messgerätes bei der Remagazinierung vermieden werden können. Diese Maßnahme ist jedoch konstruktiv aufwändig und führt nicht zu einer zuverlässigen Vermeidung von Verschmutzungen bei der Remagazinierung.

Es besteht deshalb ein Bedarf nach Testelementen und Testverfahren, bei denen eine Verschmutzung durch Probenmaterial, insbesondere bei der Remagazinierung, möglichst weitgehend vermieden werden kann. Versuche zur hydrophoben Beschichtung von Testelementen mit Tensiden und Wachsen, mit Teflonfolien und Spray sowie mit Silikon-haltigen Hydrophobisierungsmitteln erwiesen sich jedoch weitgehend als erfolglos.

Bei Beschichtung von Testelementen mit hydrophoben strukturierten Oberflächen, welche auch unter dem Namen Lotus-Oberflächen bekannt sind, wurde überraschenderweise gefunden, dass eine Verschmutzung mit Probenmaterial, insbesondere mit Blut, weitestgehend ausgeschlossen werden kann. Insbesondere bei Testelementen, die eine Kanalöffnung bzw. einen Spalt zur Aufnahme und zum Transport von Probenmaterial aufweisen, konnte gezeigt werden, dass durch Lotus-Oberflächen eine ausschließliche Benetzung der Kanalöffnung bzw. des Spaltes erzielt wird.

Darüber hinaus hat die Beschichtung mit Lotus-Oberflächen den Vorteil, dass eine genaue Dosierung und somit eine Reduktion des Probenvolumens möglich ist, wie es im Folgenden ausführlich dargelegt wird.

5

Insbesondere eignet sich die Lotus-Oberflächen-Beschichtung für Testelemente mit hydrophiler Kapillarstruktur, da bei derartigen Testelementen mit einer Verschmutzung des Randbereiches der Testelemente und somit des Messgerätes gerechnet werden muss. Bei derartigen Systemen ragen die Testelemente während der Blutaufgabe zunächst aus dem Gerät heraus. Das Blut wird von dem Benutzer auf dem aus dem Gerät hervorstehenden Ende des Testelements, an dem die Öffnung der Kapillare angeordnet ist, aufgetragen. Bei Beschichtung des Testelements mit einer Lotus-Oberfläche, zumindest im Bereich der Öffnung, wird überschüssiges Blut entweder in die Kapillare eingesaugt oder tropft Testelementrand ab, sodass ausschließlich der Kapillarspalt des Testelements benetzt wird, wobei an dem den Kapillarspalt umgebenden Bereich des Testelements kein Blut anhaftet.

20 Ein Gegenstand der Erfindung ist somit ein analytisches Testelement zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit, umfassend

- einen inerten Träger,
 - eine Aufgabzone für Probenmaterial,
 - 25 - eine Nachweiszone zur Bestimmung des Analyten, und
 - einen Kanal oder Spalt zum Transport von Flüssigkeit von der Aufgabzone zur Nachweiszone,
- wobei das Testelement zumindest in einem Bereich um die Aufgabzone eine hydrophobe strukturierte Oberfläche aufweist.

30

Bei hydrophob strukturierten Oberflächen bzw. Lotus-Effekt-Oberflächen handelt es sich um selbstreinigende Oberflächen, die Erhebungen aufweisen, wobei der mittlere Abstand zwischen Erhebungen vorzugsweise

- 4 -

im Bereich von 50 nm bis 200 µm, besonders bevorzugt im Bereich von 50 nm bis 10 µm und die mittlere Höhe der Erhebungen vorzugsweise im Bereich von 50 nm bis 100 µm, besonders bevorzugt im Bereich von 50 nm bis 10 µm, liegt. Weiterhin zeichnet sich Lotus-Effekt-Oberflächen vorzugsweise durch eine Oberflächenenergie von weniger als vorzugsweise 20 mN/m sowie durch einen Kontaktwinkel von vorzugsweise $\geq 120^\circ$ und bis zu 160° gegenüber wässrigen Systemen auf. Zumindest die Erhebungen bestehen aus hydrophoben Materialien, beispielsweise Nanopartikeln mit hydrophoben Eigenschaften. Bevorzugte Beispiele für Oberflächen mit Lotus-Effekt sind in EP-B-0 772 514, EP-B-0 933 388, EP-A-1 018 531, EP-A-1 040 874, EP-B-1 171 529, EP-A-1 249 280 und EP-A-1 249 467 beschrieben, auf deren Offenbarung hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird.

Strukturierte hydrophobe Oberflächen mit Lotus-Effekt können, wie in den oben genannten Dokumenten beschrieben, durch viele verschiedene Methoden erzeugt werden, z.B. durch Beschichten, Tränken, Sprühen, Koextrudieren oder durch Spritzguss. Bevorzugt ist das Aufsprühen einer Suspension von hydrophoben Nanopartikeln.

Besonders bevorzugt ist ein Verfahren, welches eine Fixierung der hydrophoben strukturierten Beschichtung auf der Oberfläche des Testelements beinhaltet. Dabei wird vorzugsweise zunächst eine härtbare Substanz auf die zu beschichtenden Bereiche des Testelements aufgebracht, anschließend werden hydrophobe Partikel, mit günstigerweise zerklüfteten Strukturen, auf die zu beschichtenden Bereiche aufgebracht und danach werden die Partikel durch Härten fixiert, wie in EP-A-1 249 280 beschrieben ist. Als härtbare Substanzen sind z.B. Lacke geeignet, die einfach oder/und mehrfach ungesättigte Acrylate oder/und Methacrylate oder/und Polyurethane oder/und Silikonacrylate oder/und Urethanacrylate aufweisen. Die Lacke weisen vorzugsweise hydrophobe Eigenschaften auf. Die Partikel können selbst hydrophob, z.B. pulverförmige Polymere, insbesondere halogenierte Kohlenwasserstoffe wie etwa

- 5 -

Polytetrafluorethylen, oder hydrophobisierte Partikel, z.B. hydrophobe Aerosile, sein. Gegebenenfalls kann die Hydrophobisierung der Partikel auch nach dem Fixieren auf dem Träger erfolgen. Das Fixieren der Partikel erfolgt durch Härten, beispielsweise durch thermische oder chemische
5 Energie oder/und durch Lichtenergie. Eine durch ein solches mehrstufiges Verfahren aufgebraute hydrophobe Schicht ist besonders stabil gegen Abrieb und mechanische Belastungen.

Durch Bereitstellung eines Testelements, das eine Lotus-Effekt-Oberfläche
10 in einem Bereich um die Aufgabzone und insbesondere um eine Kanalöffnung bzw. einen Spalt im Bereich der Aufgabzone aufweist, wird eine erleichterte Dosierung der Probenflüssigkeit ermöglicht, da die Probenflüssigkeit automatisch zur Kanalöffnung hingeleitet und ein Anhaften an die Kanalöffnung umgebenden Bereichen des Testelements wird. Dies ist
15 insbesondere für Diabetespatienten, bei denen es sich oft um ältere oder sehbehinderte Personen handelt, von besonderem Interesse.

Aufgrund der exakten Dosierbarkeit durch die hydrophobe strukturierte Oberfläche ist es weiterhin möglich, das Probenvolumen zu reduzieren,
20 sodass eine schmerzarme Blutentnahme von nur noch sehr geringen Blutmengen ermöglicht wird. Darüber hinaus zeigt sich, dass insbesondere bei Remagazinierung von Testelementen eine hydrophobe Beschichtung der Testelemente vorteilhaft ist. Bei einer derartigen Remagazinierung wird das Testelement, das zunächst aus einem gegebenenfalls in die
25 Messvorrichtung integrierten Magazin zur Probenaufgabe, z.B. zur Aufgabe von Blut, hinausgeschoben wird, anschließend wieder in dieses zurückgezogen. Bei erfindungsgemäßer Beschichtung des Testelements zeigt sich, dass eine Verschmutzung der Außenseite nicht zu befürchten ist.

30 Das erfindungsgemäß beschichtete analytische Testelement besitzt eine Kanalöffnung bzw. einen Spalt im Bereich der Aufgabzone, wobei die Oberfläche des Testelements zumindest um die Kanalöffnung herum eine hydrophobe Strukturierung aufweist. Gegebenenfalls kann die Oberfläche

- 6 -

des Testelements, zumindest die Teile, die vom Träger sowie von eventuell vorhandenen Abdeckungen oder Zwischenschichten gebildet werden, vollständig mit einer hydrophob strukturierten Beschichtung belegt sein. Der Kanal ist vorzugsweise ein Kapillarkanal bzw. Kapillarspalt, d.h. ein zum

5 kapillaren Flüssigkeitstransport zur Nachweiszone des Testelements befähigter Kanal bzw. Spalt, der neben einer Öffnung in der Aufgabezone an seinem anderen Ende gegebenenfalls eine Entlüftungsöffnung besitzen kann. Der Kanal weist in seinem Inneren vorzugsweise zumindest teilweise eine hydrophile oder hydrophil beschichtete Oberfläche auf, z.B. eine

10 metallische oder oxidische Oberfläche.

Der Kanal- oder Spaltquerschnitt kann grundsätzlich beliebig sein. Vorzugsweise hat der Kanal bzw. Spalt einen im Wesentlichen rechteckigen Querschnitt, dessen Dimensionen durch die physikalischen Grenzen der

15 Kapillaraktivität vorgegeben sind. Die Höhe des Kanals bzw. Spalts liegt beispielsweise für wässrige Probenflüssigkeiten in der Größenordnung von 10 bis 500 µm, bevorzugt zwischen 20 und 300 µm. Je nach gewünschtem Kanal- bzw. Spaltvolumen kann die Breite dann mehrere mm, bevorzugt 1 bis 10 mm, besonders bevorzugt 1 bis 3 mm, und die Länge bis zu einigen

20 cm, bevorzugt 0.5 bis 5 cm, ganz bevorzugt 1 bis 3 cm, betragen.

Vorzugsweise weist die Kante des Testelements, die die Probenaufgabezone bildet, eine Aussparung im Bereich der den Kanal bzw. Spalt bildenden Fläche auf, um den Eintritt der Probenflüssigkeit in den

25 Kanal zu erleichtern. Die Dimension der Aussparung, z.B. deren Breite, wird vorzugsweise so gewählt, dass der Durchmesser des Tropfens der Probenflüssigkeit, der auf das Testelement aufgebracht wird, geringfügig größer ist als die gewählte Dimension der Aussparung. So hat sich für ein Tropfenvolumen von 3 µl eine Breite der Aussparung von etwa 1 mm als

30 geeignet erwiesen. Die durch die Aussparung freiliegende Fläche weist – ebenso wie der Kanal oder Spalt selbst – vorzugsweise eine hydrophile oder hydrophil beschichtete Oberfläche auf.

- 7 -

Desweiteren enthält das Testelement einen Teil oder alle der zur Bestimmung des Analyten notwendigen Reagenzien und gegebenenfalls Hilfsstoffe. Diese Reagenzien umfassen beispielsweise Enzyme, Enzymsubstrate, Indikatoren, Puffersalze, inerte Füllstoffe und dergleichen. Die Reagenzien sind vorzugsweise im Bereich der Nachweiszone enthalten. Die Nachweiszone kann aus einem oder mehreren Bereichen aufgebaut sein und enthält üblicherweise saugfähige Materialien, die mit den Reagenzien imprägniert sind. Beispiele für saugfähige Materialien sind Vliese, Gewebe, Gewirke oder poröse Kunststoffmaterialien, die in Form von beispielsweise Schichten vorliegen können. Bevorzugte Materialien sind Papiere oder poröse Kunststoffmaterialien wie Membranen. Besonders bevorzugt enthält die Nachweiszone offene Filme, wie sie z.B. in EP-B-0 016 387 beschrieben sind. Die Filme können aus einer oder mehreren Schichten bestehen und auf einem Träger des Testelements aufgebracht sein.

Die Nachweiszone kann außerdem über Bestandteile verfügen, die einen Ausschluss störender Probenanteile von der Nachweisreaktion erlauben und somit als Filter, beispielsweise für partikuläre Probenbestandteile wie Blutzellen, wirken. Geeignete Beispiele hierfür sind semipermeable Membranen oder Glasfaservliese, wie sie aus EP-B-0 045 476 bekannt sind.

Die Bestimmung des Analyten in der Nachweiszone kann durch optische Methoden, z.B. durch visuelle oder photometrische Bestimmung, durch elektrochemische Methoden oder andere geeignete Nachweismethoden erfolgen.

Das Testelement kann weiterhin Abdeckungen oder/und Zwischenschichten enthalten, die zusammen mit dem Träger und gegebenenfalls der Nachweiszone die Begrenzung des Probentransportkanals bzw. -spalts bilden. Die Abdeckungen und Zwischenschichten können in ihren Eigenschaften, wie z.B. Material und Beschichtung, gleich oder ähnlich dem inerten Träger sein. Besonders bevorzugt ist dabei auf der dem Kanal bzw.

- 8 -

Spalt hinzugewandten Seite einer Abdeckung eine flexible inerte Folie angebracht, die über die gesamte Länge der Abdeckung reicht, den Kanal bzw. Spalt auf der gesamten Breite bedeckt und die, zumindest teilweise zwischen den sich gegenüber liegenden Flächen der Abdeckung und des Nachweiselements, eingeschlossen ist, sodass der kapillare Flüssigkeitstransport an der Berührungsstelle von Nachweiszone und Abdeckung nicht abreißt.

Besonders bevorzugt sind analytische Testelemente mit einem Kapillarkanal, wie sie etwa in WO 99/29429 beschrieben sind, auf deren Offenbarung hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird. Diese Testelemente zeichnen sich dadurch aus, dass ein zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigter Kanal bzw. Spalt zumindest teilweise vom Träger und Nachweiszone gebildet wird und in Richtung des kapillaren Transports von der Probenaufgabezone zumindest bis zu der einer Entlüftungsöffnung im Testelement nächstgelegenen Kante der Nachweiszone reicht und dass sich eine Aussparung in einer dem zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal oder Spalt bildende Fläche, an der sich die Probenaufgabeöffnung bildenden Kante des Testelements befindet, sodass die die Probenaufgabeöffnung bildende Kante des Testelements auf einer Seite zumindest teilweise unterbrochen ist und die der Aussparung gegenüber liegende Fläche freiliegt.

Das erfindungsgemäß beschichtete Testelement ist vorzugsweise für die Aufnahme innerhalb eines Magazins vorgesehen, das ein oder mehrere Testelemente enthalten kann.

Bevorzugt ist das Testelement für eine Remagazinierung vorgesehen, d.h. zur Aufnahme in einem Magazin, das gemeinsam gebrauchte und ungebrauchte Testelemente enthalten kann, wobei ein ungebrauchtes Testelement vor Gebrauch aus dem Magazin entnommen und nach Gebrauch wieder in das Magazin rückgeführt wird. Die Entnahme oder/und Rückführung kann manuell oder automatisch erfolgen.

Das einzelne Testelement kann ein Wegwerf-Testelement oder ein mehrfach benutzbares Testelement sein. Das Magazin kann innerhalb einer Messvorrichtung angeordnet sein, die beispielsweise für einen optischen oder elektrochemischen Nachweis vorgesehen ist.

Das Testelement kann zum Nachweis beliebiger Analyten in flüssigen Probenmaterialien, insbesondere Körperflüssigkeiten wie Blut, Speichel oder Urin eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist die Bestimmung von Glucose in Blut. Andere bevorzugte Beispiele für die Anwendung der Testelemente sind die Koagulationsmessung oder die Messung von HBA1C.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine Messvorrichtung zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit, die ein erfindungsgemäß beschichtetes Testelement enthält. Die Messvorrichtung kann ein oder mehrere Magazine zur Aufnahme von einem oder mehreren Testelementen integriert enthalten. Bevorzugt ist eine Messvorrichtung mit remagazinierten Testelementen, wobei gebrauchte und ungebrauchte Testelemente gemeinsam in einem Magazin vorliegen können.

Noch ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit, umfassend

- Aufbringen einer Probenflüssigkeit auf ein erfindungsgemäß beschichtetes Testelement und
- qualitatives und/oder quantitatives Bestimmen des in der Probenflüssigkeit vorhandenen Analyten.

Vorzugsweise wird ein Volumen der Probenflüssigkeit, z.B. ein Volumen von 1 bis 10 µl, auf das Testelement aufgebracht. Das Aufbringen erfolgt im Bereich der Aufgabzone des Testelements, wobei die Oberfläche zumindest im Bereich um die Aufgabzone erfindungsgemäß hydrophob strukturiert beschichtet ist, um eine Verschmutzung durch überschüssiges

oder/und ungenau aufgebracht Material zu vermeiden.

Die Bestimmung des Analyten erfolgt vorzugsweise in einer integrierten Messvorrichtung, wobei das Testelement von einer ersten Position in der Vorrichtung, z.B. in einem ersten Magazin, zu einer zweiten Position, z.B. einer Position zur Probenaufgabe, dann zu einer dritten Position, z.B. einer Position zur Bestimmung des Analyten und dann aus der Vorrichtung hinaus oder zu einer vierten Position, z.B. im ersten oder einem anderen Magazin, transportiert wird. Die Vorrichtung kann ein oder mehrere Magazine enthalten, die jeweils zur Aufnahme von einem oder mehreren Testelementen vorgesehen sind. Besonders bevorzugt ist eine Vorrichtung mit einem Magazin, in dem gebrauchte und ungebrauchte Testelemente gemeinsam vorliegen.

Bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindungen werden durch die beigefügten Figuren und Beispiele erläutert:

Figur 1 zeigt eine Detailvergrößerung in perspektivischer Ansicht einer Probenaufgabezone in einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Testelements. Das Testelement enthält einen Träger (1) mit einer Aussparung (5), die das Eindringen einer Probenflüssigkeit von der Probenaufgabezone (4) in einen Kapillar-aktiven Kanal (3) erleichtert, der im vorliegenden Fall vom Träger (1), einer Zwischenschicht (9) und einer Abdeckung (7) gebildet wird. Der Kanal (3) führt zur Nachweiszone des Testelements (nicht gezeigt). Die Aussparung kann neben der gezeigten Form auf jede andere, beliebige Form besitzen, die dem erfindungsgemäßen Zweck dienlich ist.

Die erfindungsgemäße Beschichtung kann auf den schraffiert gezeichneten Oberflächenbereichen des Trägers (1) der Abdeckung (7) der Zwischenschicht (9) sowie auf der nicht gezeigten Unterseite der Abdeckung (7) vorhanden sein.

Die **Figuren 2a und b** zeigen beispielhaft mögliche Applikationsbereiche der erfindungsgemäßen Beschichtung auf einem Testelement. Das Testelement enthält einen Träger (1), eine Nachweiszone (2) sowie eine Probenaufgabezone (4), die über einen Kanal (3) mit der Nachweiszone (2) in Verbindung steht. Die erfindungsgemäße Beschichtung (schraffiert gezeichnet) kann – wie in Fig. 2a gezeigt - nur auf einem begrenzten Teil des Trägers im Bereich der Probenaufgabezone (4) vorliegen oder – wie in Fig. 2b gezeigt – sich über einen Großteil des Testelements erstrecken.

In **Figur 3** ist ein Vergleich der Blutaufnahmeigenschaften von Testelementen mit Lotus-Effekt-Oberfläche (Fig. 3a), einer unbehandelten Oberfläche (Fig. 3b) und einer Teflon-beschichteten Oberfläche (Fig. 3c). Die Testelemente weisen eine Probenaufgabezone mit Aussparung (unten) auf, die über einen Kapillarkanal mit einer Nachweiszone in Verbindung steht.

Beispiel

Ein gemäß WO 99/29429 hergestellte Testelement wurde auf der Außenseite mit einem Spray (Lotus-Effekt Spray, Creavis) beschichtet, durch welches die Oberfläche der Trägerfolie mit hydrophoben Nanopartikeln belegt wird, sodass eine hydrophobe Struktur mit Erhebungen entsteht. Nach Eintauchen des auf diese Weise behandelten Streifens in einen 10 µl Blutstropfen, zeigt sich kein Blut an der Außenseite des Testelements (Fig. 3a). Dagegen wurden bei einem Standard-Testelement mit gewachster Außenseite (Fig. 3b) sowie einem mit Teflonspray behandelten Testelement (Fig. 3c) starke Verschmutzungen durch Blut im Bereich der Aufgabezone gefunden.

Ansprüche

1. Analytisches Testelement zur Bestimmung eines Analyten in
5 einer Flüssigkeit, umfassend
- einen inerten Träger,
 - eine Aufgabezone für Probenmaterial,
 - eine Nachweiszone zur Bestimmung des Analyten, und
 - 10 - einen Kanal oder Spalt zum Transport von Flüssigkeit von der Auf-
gabezone zur Nachweiszone,
- dadurch gekennzeichnet,**
dass es zumindest in einem Bereich um die Aufgabezone eine
15 hydrophobe strukturierte Oberfläche aufweist.
2. Testelement nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Kanal oder Spalt eine Öffnung im Bereich der Aufgabezone
20 aufweist und die Oberfläche des Testelements zumindest um die Kanal-
öffnung herum eine hydrophobe Strukturierung aufweist.
3. Testelement nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
25 dass der Kanal oder Spalt ein Kapillarkanal oder Kapillarspalt ist.
4. Testelement nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Kanal oder Spalt im Inneren zumindest teilweise eine hydrophile
30 Oberfläche aufweist.
5. Testelement nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,

dass der mittlere Abstand zwischen Erhebungen auf der hydrophoben strukturierten Oberfläche im Bereich von 50 nm bis 200 µm und die mittlere Höhe der Erhebungen im Bereich von 50 nm bis 100 µm liegt.

- 5 6. Testelement nach einem der Ansprüche 1 bis 5,
 dadurch gekennzeichnet,
 dass die hydrophobe Oberfläche eine Oberflächenenergie von
 $\leq 20 \text{ mN/m}$ aufweist.
- 10 7. Testelement nach einem der Ansprüche 1 bis 6,
 dadurch gekennzeichnet,
 dass die hydrophobe Oberfläche einen Kontaktwinkel mit wässrigen
 Systemen $\geq 120^\circ$ aufweist.
- 15 8. Testelement nach einem der Ansprüche 1 bis 7,
 dadurch gekennzeichnet,
 dass die hydrophobe Oberfläche durch Aufsprühen einer Suspension
 von hydrophoben Nanopartikeln erhältlich ist.
- 20 9. Testelement nach einem der Ansprüche 1 bis 8,
 dadurch gekennzeichnet,
 dass die hydrophobe Oberfläche auf dem Testelement fixiert ist.
- 25 10. Testelement nach Anspruch 9,
 dadurch gekennzeichnet,
 dass die hydrophobe Oberfläche durch Aufbringen einer härtbaren
 Substanz auf die zu beschichtenden Bereiche des Testelements, Auf-
 bringen von hydrophoben, hydrophobisierten oder hydrophobisier-
 baren Partikeln auf die zu beschichtenden Bereiche und Fixieren der
30 Partikel durch Härten erhältlich ist.

- 14 -

11. Testelement nach einem der Ansprüche 1 bis 10,

dadurch gekennzeichnet,

dass es für die Aufnahme innerhalb eines Magazins vorgesehen ist.

5

12. Testelement nach Anspruch 11,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Magazin für die gemeinsame Aufnahme von gebrauchten und ungebrauchten Testelementen vorgesehen ist.

10

13. Testelement nach Anspruch 11 oder 12,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Magazin innerhalb einer Messvorrichtung angeordnet ist.

15

14. Testelement nach Anspruch 13,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Messvorrichtung eine optische oder elektronische Messvorrichtung ist.

20

15. Testelement nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Bestimmung von Glucose in Blut.

25

16. Magazin für die Aufnahme von Testelementen zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit, umfassend mindestens ein Testelement nach einem der Ansprüche 1 bis 15.

30

17. Magazin nach Anspruch 16,

dadurch gekennzeichnet,

dass es für die gemeinsame Aufnahme von gebrauchten und ungebrauchten Testelementen vorgesehen ist.

18. Messvorrichtung zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit,

dadurch gekennzeichnet,

- 15 -

dass sie mindestens ein Testelement nach einem der Ansprüche 1 bis 15 enthält.

19. Messvorrichtung nach Anspruch 18,

5

dadurch gekennzeichnet,

dass sie mindestens ein Magazin zur Aufnahme von einem oder mehreren Testelementen enthält.

20. Messvorrichtung nach Anspruch 19,

10

dadurch gekennzeichnet,

dass das Magazin für die gemeinsame Aufnahme von gebrauchten und ungebrauchten Testelementen vorgesehen ist.

21. Verfahren zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit,

15

umfassend

- Aufbringen einer Probenflüssigkeit auf ein Testelement nach einem der Ansprüche 1 bis 15, und

20

- qualitatives oder/und quantitatives Bestimmen des in der Probenflüssigkeit vorhandenen Analyten.

1 / 3

Fig. 1

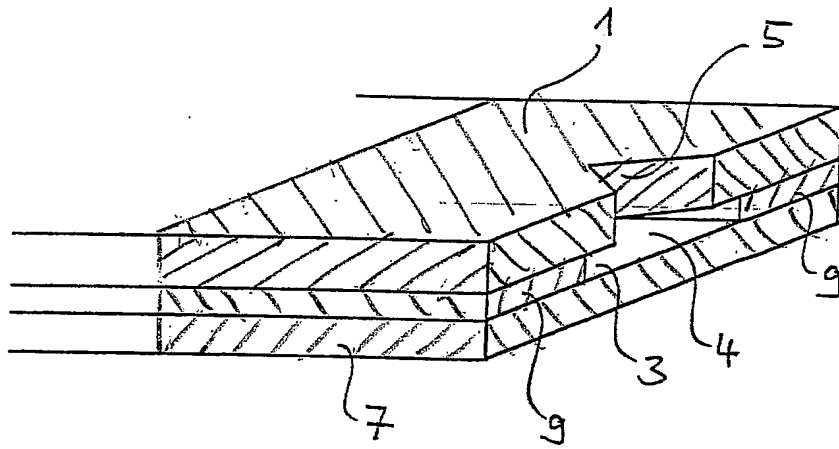


Fig. 2 a

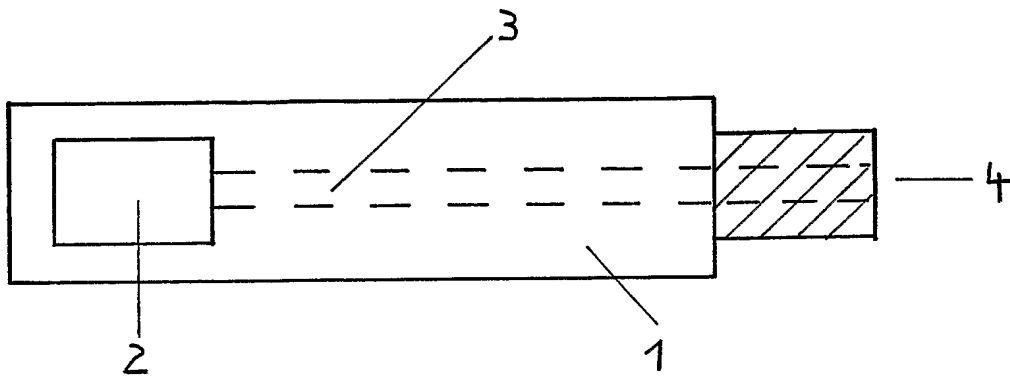
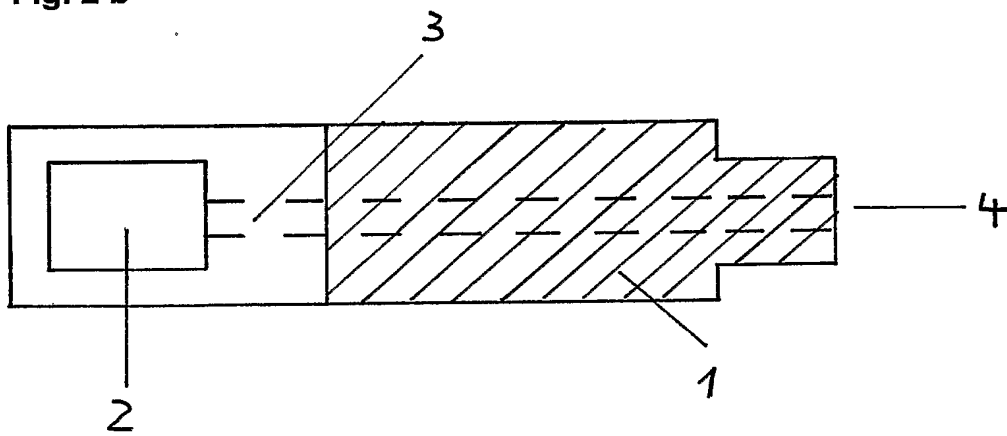


Fig. 2 b



3 / 3

Fig. 3 a

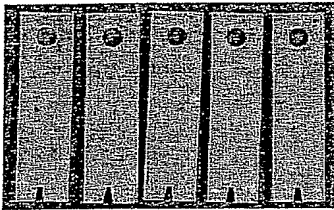


Fig. 3 b

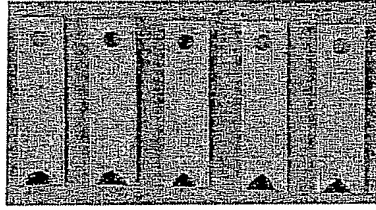
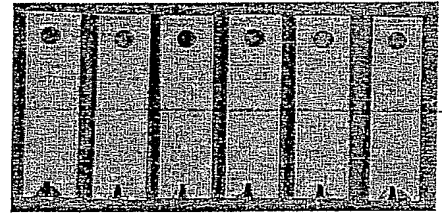


Fig. 3 c



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/013782

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N33/487 B01L3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01N B01L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, INSPEC, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 284 550 B1 (CARROLL PATRICK ET AL) 4 September 2001 (2001-09-04) column 4, line 46 - column 5, line 2 -----	1-21
Y	WO 02/49763 A (INSTITUT FUER PHYSIKALISCHE HOCHTECHNOLOGIE E.V; ALBERT, JENS; HENKEL,) 27 June 2002 (2002-06-27) page 7, line 12 - line 17; figure 2a -----	1-21
A	WO 97/46887 A (RADIOMETER MEDICAL A/S; LUNDSGAARD, FINN, CHRESTEN; KAGENOW, HENRIK; A) 11 December 1997 (1997-12-11) cited in the application sentence 16 - sentence 20; figure 3 ----- -/--	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 April 2005

Date of mailing of the international search report

03/05/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Komenda, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/013782

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 010 456 A (EASTMAN+-KODAK COMPANY; EASTMAN KODAK COMPANY) 30 April 1980 (1980-04-30) page 4, line 4 - line 29; figure 1 -----	1
A	EP 0 502 691 A (BIOTRACK, INC; BOEHRINGER MANNHEIM CORPORATION) 9 September 1992 (1992-09-09) column 1, line 1 - line 42; figure 1 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP2004/013782

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6284550	B1	04-09-2001	US 6040195 A	21-03-2000
			US 2002058330 A1	16-05-2002
WO 0249763	A	27-06-2002	DE 20022875 U1	11-07-2002
			WO 0249763 A2	27-06-2002
			EP 1343587 A2	17-09-2003
			US 2004168728 A1	02-09-2004
WO 9746887	A	11-12-1997	AT 214805 T	15-04-2002
			DE 69711177 D1	25-04-2002
			DE 69711177 T2	10-10-2002
			WO 9746887 A1	11-12-1997
			DK 901634 T3	10-06-2002
			EP 0901634 A1	17-03-1999
			JP 11514087 T	30-11-1999
			JP 3187845 B2	16-07-2001
			US 6605471 B1	12-08-2003
			US 2004033611 A1	19-02-2004
EP 0010456	A	30-04-1980	US 4254083 A	03-03-1981
			US 4233029 A	11-11-1980
			AT 1366 T	15-08-1982
			CA 1129498 A1	10-08-1982
			DE 2963436 D1	16-09-1982
			EP 0010456 A1	30-04-1980
			AT 4249 T	15-08-1983
			CA 1119831 A1	16-03-1982
			CA 1133059 A1	05-10-1982
			DE 2964110 D1	30-12-1982
			DE 2965945 D1	25-08-1983
			EP 0014797 A1	03-09-1980
			EP 0010457 A1	30-04-1980
			JP 1196515 C	21-03-1984
			JP 55059326 A	02-05-1980
			JP 58026968 B	06-06-1983
			JP 55074462 A	05-06-1980
			JP 1248146 C	16-01-1985
			JP 55071942 A	30-05-1980
			JP 59021501 B	21-05-1984
EP 0502691	A	09-09-1992	AU 648144 B2	14-04-1994
			AU 1144692 A	10-09-1992
			CA 2062027 A1	05-09-1992
			DE 69207233 D1	15-02-1996
			DE 69207233 T2	18-07-1996
			EP 0502691 A2	09-09-1992
			ES 2084273 T3	01-05-1996
			JP 2875092 B2	24-03-1999
			JP 7055661 A	03-03-1995
			US 5279791 A	18-01-1994

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 G01N33/487 B01L3/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N B01L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, INSPEC, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 6 284 550 B1 (CARROLL PATRICK ET AL) 4. September 2001 (2001-09-04) Spalte 4, Zeile 46 – Spalte 5, Zeile 2 -----	1-21
Y	WO 02/49763 A (INSTITUT FUER PHYSIKALISCHE HOCHTECHNOLOGIE E.V; ALBERT, JENS; HENKEL,) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Seite 7, Zeile 12 – Zeile 17; Abbildung 2a -----	1-21
A	WO 97/46887 A (RADIOMETER MEDICAL A/S; LUNDSGAARD, FINN, CHRESTEN; KAGENOW, HENRIK; A) 11. Dezember 1997 (1997-12-11) in der Anmeldung erwähnt Satz 16 – Satz 20; Abbildung 3 ----- -/-	1-21



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. April 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Komenda, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/013782

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 010 456 A (EASTMAN+-KODAK COMPANY; EASTMAN KODAK COMPANY) 30. April 1980 (1980-04-30) Seite 4, Zeile 4 - Zeile 29; Abbildung 1 -----	1
A	EP 0 502 691 A (BIOTRACK, INC; BOEHRINGER MANNHEIM CORPORATION) 9. September 1992 (1992-09-09) Spalte 1, Zeile 1 - Zeile 42; Abbildung 1 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/013782

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6284550	B1	04-09-2001	US	6040195 A	21-03-2000
			US	2002058330 A1	16-05-2002
WO 0249763	A	27-06-2002	DE	20022875 U1	11-07-2002
			WO	0249763 A2	27-06-2002
			EP	1343587 A2	17-09-2003
			US	2004168728 A1	02-09-2004
WO 9746887	A	11-12-1997	AT	214805 T	15-04-2002
			DE	69711177 D1	25-04-2002
			DE	69711177 T2	10-10-2002
			WO	9746887 A1	11-12-1997
			DK	901634 T3	10-06-2002
			EP	0901634 A1	17-03-1999
			JP	11514087 T	30-11-1999
			JP	3187845 B2	16-07-2001
			US	6605471 B1	12-08-2003
			US	2004033611 A1	19-02-2004
EP 0010456	A	30-04-1980	US	4254083 A	03-03-1981
			US	4233029 A	11-11-1980
			AT	1366 T	15-08-1982
			CA	1129498 A1	10-08-1982
			DE	2963436 D1	16-09-1982
			EP	0010456 A1	30-04-1980
			AT	4249 T	15-08-1983
			CA	1119831 A1	16-03-1982
			CA	1133059 A1	05-10-1982
			DE	2964110 D1	30-12-1982
			DE	2965945 D1	25-08-1983
			EP	0014797 A1	03-09-1980
			EP	0010457 A1	30-04-1980
			JP	1196515 C	21-03-1984
			JP	55059326 A	02-05-1980
			JP	58026968 B	06-06-1983
			JP	55074462 A	05-06-1980
			JP	1248146 C	16-01-1985
			JP	55071942 A	30-05-1980
			JP	59021501 B	21-05-1984
EP 0502691	A	09-09-1992	AU	648144 B2	14-04-1994
			AU	1144692 A	10-09-1992
			CA	2062027 A1	05-09-1992
			DE	69207233 D1	15-02-1996
			DE	69207233 T2	18-07-1996
			EP	0502691 A2	09-09-1992
			ES	2084273 T3	01-05-1996
			JP	2875092 B2	24-03-1999
			JP	7055661 A	03-03-1995
			US	5279791 A	18-01-1994